

ИММУНОТЕРАПИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Кубраков К.М., Капустина Е.В., Жабровская Т.В.
УО «Витебский государственный ордена дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. В основе развития гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) лежит взаимодействие этиологического фактора (микроорганизма) и иммунологических сил организма больного [4,5]. Лечебные мероприятия, направленные не только на микрофлору, но и на состояние иммунологической резистентности макроорганизма могут значительно улучшить результаты лечения и исходы этих осложнений. Поэтому изучение состояния иммунитета нейрохирургических больных с ГВО является важным компонент их комплексного лечения [4].

При тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) выявлены нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами, что может приводить к развитию ДВС-синдрома. Характерной чертой, которого является его тромбоишемический характер, происходящий на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Существует множество схем иммунокоррекции при ГВО. Одним из постоянно расширяющихся направлений является иммунотерапия рекомбинантными цитокинами. В основу лечебного принципа цитокинов легли представления о том, что они и их высокоспецифические рецепторы на связывающих клетках образуют единую клеточно-медиаторную цепь, участвующую в развитии иммунного ответа [5]. В последние десятилетия оформился и быстро развивается один из перспективных разделов эфферентной медицины – фотогемотерапия (квантовая терапия, физиогемотерапия, фотомодификация крови). Ультрафиолетовые лучи оказывают бактерицидное действие, стимулируют клеточный и неспецифический иммунитет, способствуют повышению экспрессии рецепторов к ИЛ-2, нормализуют кислотно-основное состояние крови и ее реологические свойства, снижают гемостатический

потенциал крови, позволяют получить противовоспалительный и дезинтоксикационный эффект, способствуют восстановлению микроциркуляции [

Цель исследования. Разработать способ иммунотерапии послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с учетом выявленных нарушений иммунитета у нейрохирургических больных.

Материал и методы. Исследовали 12 больных с закрытой ТЧМТ, 14 – с открытой ТЧМТ, по 3 пациента с опухолью головного мозга и тяжелой спинномозговой травмой и 1 больного с сосудистой мальформацией головного мозга. Все больные были прооперированы и находились в нейрохирургическом отделении УЗ «ВОКБ». В послеоперационном периоде у всех больных развилось ГВО. Методом рандомизации пациенты разделены на 2 группы.

Основная группа – 19 человек состояла из 11 больных (57,89%) с послеоперационным менингоэнцефалитом (МЭ) и по 4 пациента (21,05%) с раневой инфекцией (нагноение послеоперационных ран, остеомиелит костей черепа) и абсцессами головного мозга, субдуральными эмпиемами (АГМ). Из них 18 мужчин и 1 женщина. Средний возраст $45 \pm 13,05$ года.

Контрольная группа состояла из 14 больных. Из них у 4 пациентов (28,57%) выявлена раневая инфекция, у 2 (14,28%) – АГМ и у 8 (57,14%) – послеоперационный МЭ. Мужчин – 9, женщин – 5. Средний возраст составил $39,42 \pm 13,61$ года. В группах из послеоперационных ГВО доминировал послеоперационный МЭ, преобладали мужчины трудоспособного возраста.

Лабораторное обследование включало: общий анализ крови (определение количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ) – определяли общепринятыми унифицированными методами; иммунограмма: количество Т-лимфоцитов (Е-РОК и $CD3^+$) – определяли Е-РОК и фенотипирование с помощью анти-CD диагностикумов; количество В-лимфоцитов ($CD22^+$), количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы $CD4^+$ $CD8^+$ $CD25^+$ – определяли с помощью анти-CD диагностикумов [2]; концентрацию IgA, IgG, IgM в сыворотке – методом РИД (по Mancini); концентрацию ЦИК в сыворотке – методом ПЭГ преципитации (по Haskovu); фагоцитарную активность нейтрофилов – в реакции фагоцитоза с *S.aureus* с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

Результаты и обсуждения. По данным лабораторного обследования, проведенного до какой-либо иммунотерапии в группах выявлены следующие нарушения иммунитета: снижение показателей фагоцитоза ФИ ($p < 0,05$), ФЧ ($p < 0,05$); повышение спонтанной (НСТсп) и снижение стимулированной (НСТст) метаболической активности нейтрофилов; снижение уровня лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы $CD3^+$ ($p < 0,05$), $CD4^+$ ($p < 0,05$), $CD25^+$ ($p < 0,05$); Е-РОК⁺ ($p < 0,05$); снижение ИРИ ($p < 0,05$). У большинства больных выявлено увеличение концентрации ЦИК ($p < 0,05$) и IgM ($p < 0,05$) и снижение концентрации IgG ($p < 0,05$) по сравнению с донорами. (табл. 1)

Показатели периферической крови характеризовались лейкоцитозом, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопенией, ускоренным СОЭ.

Анализ расстройств иммунной системы в группах характеризовался 1-3 степенью иммунодефицита. Достоверных отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$). (табл. 1) Таким образом, полученные лабораторные данные указывали не только на признаки острого инфекционно-воспалительного процесса, но и на тяжелые нарушения регуляции иммунного ответа – снижение функционального

резерва клеточного и неспецифического звеньев иммунитета, требующие коррекции [5]. Комбинированная иммунокоррекция предполагает одновременное или последовательное применение нескольких модуляторов, обладающих различными механизмами действия с целью устранения иммунных расстройств и увеличения эффективности традиционного лечения [5]. Нами предложен способ комбинированной иммунотерапии с использованием рекомбинантного интерлейкина – 2 человека (рИЛ-2) и ультрафиолетового облучения крови. Эффективность иммунокоррекции оценивали путем сравнительного анализа клинических данных и иммунного статуса больных. Исследовали иммунограмму на 1 и 16-18 сутки после иммунотерапии.

Схема проведения комбинированной иммунотерапии. Маятниковым способом выполняли эксфузию крови из вены больного в объеме 1-3 млкг (140 ± 20 мл) с помощью насоса аппарата «ИЗОЛЬДА» МД-73М. Кровь пропускали через кювету, расположенную над ультрафиолетовым облучателем в стандартный флакон для взятия крови с консервантом глютицир 2,2% – 20 мл. Длина волны – 254 нм, поверхностная плотность потока – 2-3 мВ/см². Затем осуществляли возврат крови в кровеносное русло с ее повторным облучением. Длительность процедуры 18 ± 2 минуты при площади кюветы, открытой для облучения, 35 см². Выполняли по 1 процедуре в течение 3 дней.

Контрольное обследование проводили на 5 сутки после проведения УФОК, т.к. увеличение количества Т-лимфоцитов вследствие воздействия стимулирующего фактора на пролиферацию этих клеток достигает пика к 4-5 дню [1]. У больных повысились показатели фагоцитарной активности нейтрофилов ФЧ ($p < 0,05$), ФИ ($p < 0,05$), НСТст, возросло количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы $CD3^+$ ($p < 0,05$), $CD4^+$ ($p < 0,05$), $CD25^+$. (табл. 1) Таким образом, применение УФОК привело к повышению функциональной активности нейтрофилов и активации рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток.

С целью усиления пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток в этот же день (на 5 сутки после УФОК) внутривенно однократно вводили Ронколейкин® (рИЛ-2) в дозе 500 тыс. МЕ на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, в который предварительно добавляли человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 0,1-0,2% (т.е. 4-8 мл 10% альбумина) для стабилизации белка рИЛ-2. Раствор вводили медленно в течение не менее 6 часов. Комбинированная иммунотерапия на фоне рациональной антибиотикотерапии способствовала положительному клиническому течению воспалительного процесса. На 6-8 сутки комплексного лечения отмечалось улучшение общего состояния больных, снижение температуры тела, повышение их двигательной активности, уменьшение симптомов эндогенной интоксикации и менингеального синдрома. У большинства больных купирование признаков воспалительных изменений со стороны ЦСЖ и раны наблюдалось в среднем на 16-18 сутки, что было подтверждено лабораторно. В иммунограмме отмечалось достоверное увеличение содержания $CD3^+$ ($p < 0,05$), $CD4^+$ ($p < 0,05$), $CD25^+$ ($p < 0,05$), Е-РОК⁺ ($p < 0,05$), нормализовались показатели метаболической активности нейтрофилов (снизился НСТсп, увеличился НСТст, а следовательно), уровня ЦИК ($p < 0,05$), повысилась концентрация IgG.

В целом иммунологические показатели свидетельствовали о восстановлении дефектов реагирования клеточного и неспецифического звеньев иммунитета в полном объеме. Состояние иммунологической реактивности у

больных контрольной группы наоборот характеризовалось усилением признаков иммунодефицита с достоверным снижением показателей (Е-РОК⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, ФИ, JgG) ($p < 0,05$) по сравнению с донорами. (табл. 1)

Положительная динамика воспалительного процесса на фоне вторичного иммунодефицита (снижение температуры тела, уменьшение менингеального синдрома) наблюдалась не ранее чем на 10-12 сутки. Купирование воспалительных изменений в ЦСЖ и ране приходилось в среднем на 21-23 сутки.

Средняя длительность пребывания больных с комбинированной иммунотерапией в стационаре – 27,3 койко-день, летальность – 5,3% (умер 1 пациент) У больных без иммунотерапии период стационарного лечения – 42,9 койко-день, летальность составила 28,5% (умерло 4 пациента).

Таблица 1. – Иммунологические изменения у больных в группах

Показателя		Доноры (n=20)	Основная группа (n=19)			Контрольная группа (n=14)	
			1 сутки	После УФОК (5 сутки)	16-18 сутки	1 сутки	16-18 сутки
Та	%	26,60±3,2 5	26±7,97	26,22±3,91	28,25±4,3 5	28,69±8,4 5	27,50±3,4 1
Е- РОК ⁺	%	62,10±3,1 4	47±7,14*	52,61±7,97	60,21±4,7 9[!]	48,29±7,4 4*	46±7,77*
CD3 ⁺	%	59,30±3,1 6	39,45±3,9 3*	50,60±4,27[!]	55,66±4,5 7[!]	38,67±2,5 1*	36,67±4,9 3*
CD4 ⁺	%	42±4,20	27,47±4,3 8*	34,16±5,75[!]	39,42±5,6 5[!]	27,07±5,0 6*	29,80±7,8 8*
CD8 ⁺	%	22,55±2,9 2	23,52 ±9,27	22,61 ±5,29	25,94±6,2 4	23,43±7,1 6	18,20±6,5 7
CD22 ⁺	%	19,85±2,6 0	18,50±5,2 7	19,17±4,29	19,94±3,1 9	16±4,64*	19,60±2,1 9
CD25 ⁺	%	18,95±2,9 1	16,50±2,3 9*	17,90±4,40	21,50±3,4 7[!]	14,50±6,0 2*	13±2,64*
ИРИ		1,87±0,25	1,16±0,47 *	1,51±1,08	1,52±0,94[!]	1,08±0,83 *	1,63±0,91
ЦИК	ус е д.	40,80±16, 19	95,89±54, 87*	78,94±35,7 8	63±31,72[!]	99,08±48, 70*	71,60±30, 28*
НСТ сп	%	9,50±1,50	13±11,76	18,50±9,19	12±1,41	18,83±10, 64*	-
НСТ ст	%	58±6,01	43,40±17, 60	50,50±13,4 3	53±11,20	52,50±10, 98	-
ФИ	%	79,30±9,1 3	67,89±18, 32*	81,44±10,9 7[!]	81,89±6,7 4[!]	69,08±14, 67*	64,20±9,6 0*
ФЧ	%	10,14±2,0 9	9,21±2,27 *	11,14±2,02[!]	11,16±1,7 6[!]	7,91±3,15 *	8,62±2,01
Jg A	г/л	2,52±1,34	2,86±1,34	3,29±1,25	2,93±1,54	2,73±1,32	2,23±0,97
Jg G	г/л	17,22±1,8 0	16,43±5,4 5	13,99±5,76	15,24±4,9 2	14,42±4,4 2*	11,91±4,7 6*
Jg M	г/л	1,29±0,53	2,09±0,60 *	2,12±0,60	2,26±1,32 *	1,74±0,83	1,92±0,59 *

Примечание: * - отличие от доноров с $p < 0,05$, [!] - отличие до и после лечения с $p < 0,05$

Выводы.

1 Комбинированная иммунотерапия с помощью рекомбинантного ИЛ-2 человека и УФОК у нейрохирургических больных с послеоперационными ГВО оказывает влияние на все звенья иммунной дисфункции и сопровождается достоверным улучшением показателей Т-лимфоцитов E-POK⁺ ($p<0,05$), CD3⁺ ($p<0,05$), CD4⁺ ($p<0,05$), CD25⁺ ($p<0,05$); гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма – ФИ ($p<0,05$), ФЧ ($p<0,05$).

2. Иммункорригирующая терапия в составе комплексного лечения нейрохирургических пациентов с ГВО способствует увеличению их выживаемости по сравнению с пациентами без иммунотерапии (снижение летальности с 28,5% до 5,3%).

Литература:

1. Дейл, М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж.К. Формен - М., «Медицина», 1998. – 331 с.
2. Новиков, Д. К Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова – Минск: Беларусь, 1979 – 222 с.
3. Карандашов, В.И. Ультрафиолетовое облучение крови / В.И. Карандашов, Е. Б. Петухов. – Москва: Медицина, 1997. – 224 с.
4. Лебедев, В.В. Неотложная нейрохирургия / В.В. Лебедев, В.В. Крылов. – М.: «Медицина», 2000. – 567 с.
5. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) /К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – Москва: Медицинская книга, Н. Новгород